

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of

LOUSSOUARN et al.

Appl. No. 09/731,969

Filed: December 8, 2000

Atty. Ref.: 2365-25-

Group: 2623

Examiner: BHATNAGAR, ANAND P

RECEIVED

JUN 24 2004

Technology Center 2600

For: SYSTEM AND PROCESS FOR THE ANALYSIS AND PREDICTIVE SIMULATION
OF THE TEMPORAL EVOLUTION OF A HAIR REGION, AND MORE
PARTICULARLY OF THE HUMAN SCALP

* * * * *

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

Sir:

RULE 131 DECLARATION

I, Genevieve LOUSSOUARN, do hereby declare and state that:

1. I am a joint inventor of at least one claim of the above-identified application.
2. Attached as Exhibit 1 are copies of pages from an annual report describing experiments carried out by me or at my direction in the development of the presently

LOUSSOUARN et al.
Appl. No. 09/731,969

claimed invention. The annual report entries on pages 1, 2, 6-11, 28, 58-62 and 94 demonstrate the simulation and predictive analysis of the evolution of a region of the scalp of a subject over time, in which :

a system for the simulation and predictive analysis of the evolution of a region of the scalp of a subject over time, comprises a means of observation of the said hair region able to output digital observation data, see page 3, a first digital data processing means capable of classifying elementary parts of the said region on the basis of the observation data, see page 7, a second digital data processing means capable of simulating the evolution of the said hair region as a function of the data emanating from the first digital data processing means, see page 9, and a means of displaying the data emanating from the second digital data processing means, see page 6, the data output by the first processing means comprising at least one classification according to the duration of the phases of the hair cycle, see page 94,

were all made by me or at my direction prior to April 19, 1999.

I declare that all statements herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of

LOUSSOUARN et al.
Appl. No. 08/731,989

the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

3. The above-referenced French language text is attached along with an English language translation with a certification of translation prepared by the indicated individual. Any dates on the attached documents have been removed by the European and/or U.S. representatives of the Assignee, at their suggestion, prior to or after my execution of the present declaration, with my knowledge and authorization.

By: Geneviève Loussouarn
Geneviève LOUSSOUARN

Date: June 11, 2004

11 pages 3

Modélisation de la dynamique folliculaire

Troisième rapport annuel pour L'Oréal

José Halloy et Albert Goldbeter

Service de Chimie Physique

Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles,

Campus Plaine, C.P. 231, B-1050 Bruxelles

Contrat d'Etude: Comportement dynamique des systèmes biologiques:
Application au bulbe pileux.

Plan du rapport

	Page
I. <u>Introduction et bref rappel des résultats précédents</u>	3
I.1 Introduction et résumé du rapport	3
I.2 Rappel du modèle de l'automate folliculaire et des résultats obtenus précédemment	7
I.2.1 L'automate folliculaire	7
I.2.2 Principes des simulations numériques	9
I.2.3 Rappel des principaux résultats présentés dans nos rapports précédents	10
II. <u>Evaluation de la durée moyenne de la phase anagène à partir du nombre de transitions A→T</u>	12
II.1 Introduction	12
II.2 Mesure du nombre de transitions A→T	12
II.3 Influence du nombre de follicules observés et de la durée des mesures	14
II.4 Conclusions	26
III. <u>Un seul phototrichogramme permet-il de déterminer les durées moyennes des phases A, T et D ?</u>	28
III.1 Introduction	28
III.2 Les fractions moyennes de follicules en phases A, T et D sont-elles déterminées de façon univoque par la connaissance des durées moyennes de ces phases ?	29
III.3 Connaissant les fractions moyennes de follicules en phases A, T et D, peut-on déterminer de manière univoque les durées moyennes de ces phases ?	36
III.4 Application de la méthode déterministe à un cas type	43
III.5 Conclusions	49

IV. <u>Modélisation de la topographie et de l'évolution de différents types d'alopecie : réalisation d'un film d'animation vidéo</u>	52
IV.1 Introduction	52
IV.2 Modélisation de la topographie et de l'évolution des alopecies	53
IV.3 Séquences du film d'animation	56
IV.4 Perspectives	94

I. Introduction et bref rappel des résultats précédents

I.1 Introduction et résumé du rapport

Dans les deux rapports annuels précédents, nous avons présenté l'analyse des données recueillies par L'Oréal concernant l'évolution au cours du temps des phases anagène, télogène, et de latence (A, T, D) pour une dizaine de sujets (notés A-K) pendant plus de dix ans. Notre analyse nous a permis de caractériser chacun de ces individus par des histogrammes des durées des différentes phases. Chaque histogramme est caractérisé par une moyenne (μ) et un écart type (σ). Ensuite, nous avons analysé l'évolution au cours du temps de la fraction de follicules dans chaque phase pour chaque individu.

Enfin, comme expliqué dans la partie IV de ce rapport, l'étude de la topographie des alopecies, entamée au cours de la seconde année de notre étude, a été complétée au cours de cette troisième année par la réalisation d'un film d'animation vidéo montrant l'évolution au cours du temps d'une chevelure alopecique ou non alopecique suivant différentes hypothèses sur la distribution spatiale des propriétés folliculaires. Le film présente 18 séquences de simulations numériques obtenues à l'aide de l'automate folliculaire. Ces simulations montrent l'évolution au cours du temps d'un ensemble de follicules représentés sur un réseau carré correspondant à l'entière d'une chevelure. On suppose que les durées caractéristiques des phases A, T et D dépendent du temps et de la position spatiale du follicule considéré. Ce premier prototype de film vidéo démontre les possibilités d'utilisation de l'automate folliculaire pour illustrer de manière dynamique l'évolution à long terme d'une chevelure. Ainsi, l'automate folliculaire pourrait servir d'outil permettant de prédire, pour des chercheurs, des médecins ou des patients, l'évolution à court et à long terme d'une chevelure alopecique ou normale.

I.2 Rappel du modèle de l'automate folliculaire et des résultats obtenus précédemment*

I.2.1 L'automate folliculaire

Le modèle considère un réseau discret représentant la surface du cuir chevelu étudiée. Le nombre de points (nœuds) de ce réseau correspond au nombre de follicules. Typiquement, dans les simulations que nous avons réalisées, nous prenons en compte l'évolution d'une centaine de follicules, ce qui correspond au nombre de follicules suivis expérimentalement pour les dix individus de l'étude.

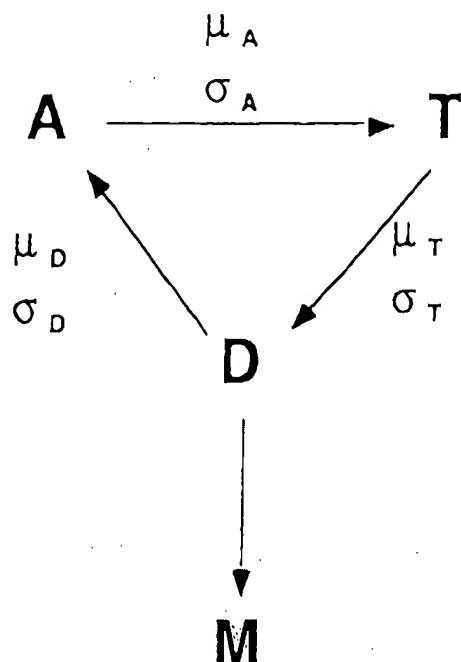
Le modèle, représenté à la figure 1, caractérise chaque follicule par:

- sa position spatiale au sein du réseau;
- son état: A (phase anagène), T (phase télogène), D (latence) ou M (mort);
- le temps de sa prochaine transition, c'est-à-dire de la durée de son séjour dans la phase considérée;
- le nombre de cycles ($A \rightarrow T \rightarrow D \rightarrow A$) effectués par ce follicule.

Dans cette approche, les follicules évoluent indépendamment de leurs voisins. Le temps est une variable discrète qui se compte en mois (échelle des observations expérimentales).

Les durées des phases A, T et D sont caractérisées par des distributions dont les valeurs moyennes et les écart types notés (μ_A, σ_A) , (μ_T, σ_T) , (μ_D, σ_D) , sont déterminés sur la base des données expérimentales (voir notre premier rapport,).

La forme mathématique de la distribution pour la durée des différentes phases que nous avons retenue est celle de la distribution lognormale (voir figure 1.1).



Chaque follicule est caractérisé par:

- une position spatiale,
- un état (phase A, T, D, ou M),
- le temps de la prochaine transition,
- le nombre de cycles effectués.

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{x \sqrt{2\pi} \sigma} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} (\log x - \mu)^2 \right]$$

Distribution lognormale des temps de transitions

Figure 1 Schéma du modèle d'automate folliculaire pour l'évolution des phases anagène (A) , télogène (T) et de latence (D). La durée de chaque phase est caractérisée par une distribution lognormale dont la moyenne et l'écart type correspondent aux observations expérimentales réalisées chez L'Oréal.

I.2.2 Principes des simulations numériques:

Etape 1. Conditions initiales.

Au début de la simulation, il est nécessaire de fixer l'état initial de chaque follicule: phase de départ (A, T ou D), nombre de cycles folliculaires déjà réalisés par chaque follicule, moyenne et écart type de chaque distribution, durée de la première phase correspondant à la distribution choisie.

Etape 2. Evolution temporelle de l'automate.

A chaque pas de temps (égal à un mois) le moment de la prochaine transition diminue d'un mois.

On teste les follicules pour déterminer ceux pour lesquels le moment est venu d'effectuer la prochaine transition. Ces follicules passent à l'état suivant dans la séquence du cycle $A \rightarrow T \rightarrow D \rightarrow A$.

On compte le nombre de cycles $A \rightarrow T \rightarrow D \rightarrow A$ réalisés par chaque follicule. Si un follicule a atteint le nombre critique de cycles n_c , il meurt et passe dans l'état M où il reste définitivement.

Les paramètres du modèle peuvent éventuellement évoluer au cours du temps. La durée des différentes phases A, T ou D peut décroître ou croître selon les hypothèses que l'on désire tester.

Etape 3. Analyse statistique des données générées par l'automate.

Pour chaque pas de temps, on calcule les proportions de follicules dans les différents états (A, T, D ou M). On calcule le nombre de cycles folliculaires effectués par chacun des follicules.

L'automate revient à la première étape jusqu'à ce que le temps final de la simulation soit atteint.

L'automate folliculaire reproduit des comportements qui sont qualitativement et quantitativement en accord avec les observations expérimentales réalisées chez L'Oréal en ce qui concerne la dynamique des cycles folliculaires. Ce modèle permet de faire un certain nombre de prédictions sur l'évolution à long terme de la dynamique folliculaire.

- 1) L'automate reproduit la répartition des follicules dans les phases A, T et D observée expérimentalement. Il montre que cette répartition découle des valeurs moyennes et des écarts types des distributions des durées de chaque phase. Les individus alopéciques sont caractérisés, entre autres, par des durées moyennes de phase anagène plus courtes que les individus non alopéciques. Chez les individus alopéciques, cela se traduit par une fraction de cheveux en phase anagène plus faible que chez les individus non alopéciques.
- 2) La décroissance de la fraction de follicules en phase anagène observée chez certains individus peut s'expliquer par l'évolution des paramètres du modèle au cours du temps. Par exemple, si l'on fait l'hypothèse que la durée moyenne de la phase anagène décroît au cours du temps, on obtient une évolution des fractions de follicules dans chaque phase semblable à celle observées chez les sujets G et K.
- 3) Nous avons pu tester l'effet à long terme d'une augmentation ou d'une diminution de la durée moyenne des différentes phases. Le modèle permet alors de suivre l'apparition d'une alopecie ou sa disparition selon les hypothèses considérées.
- 4) Le modèle permet également d'envisager les conséquences de la mort des follicules après un nombre critique n_c de cycles folliculaires pour un individu donné. Si l'on fait l'hypothèse que chaque follicule ne peut réaliser qu'un nombre fini n_c de cycles, alors, plus les durées des phases anagènes sont courtes, plus la tendance à perdre de manière définitive les cheveux est marquée.
- 5) Le modèle a également montré l'importance, chez l'Homme, de la désynchronisation des cycles folliculaires qui se traduit par des écarts types élevés des distributions de la durée des différentes phases. Si l'on augmente la synchronisation des cycles folliculaires en réduisant l'écart

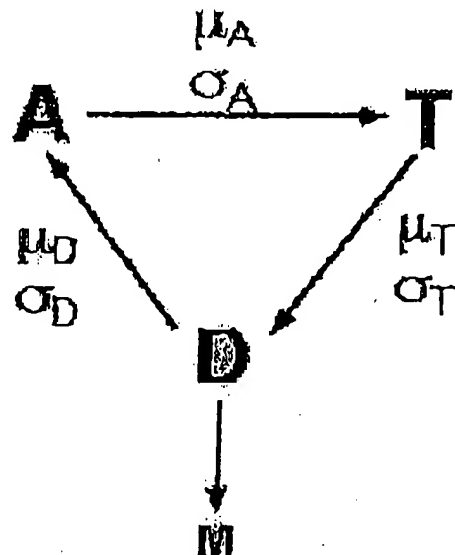
type des distributions des phases anagènes, alors il se produit une alopecie périodique qui rappelle le phénomène de mue chez certains mammifères.

6) Le modèle peut être étendu pour inclure une variation spatiale des propriétés folliculaires. Il permet alors de modéliser l'évolution dans le temps et dans l'espace des alopecies androgénétiques. On suppose que d'une part les follicules meurent après un nombre critique de cycles et d'autre part que les caractéristiques des follicules dépendent de leur position spatiale. Cette variabilité peut être due à l'existence d'un gradient spatial dans la durée moyenne de la phase anagène. Ces différences pourraient résulter, par exemple, de gradients dans la distribution spatiale de récepteurs hormonaux ou dans la stimulation hormonale elle-même. Cette modélisation a été étendue au cours de la troisième année de notre étude et a fait l'objet d'un film vidéo qui montre l'évolution, au cours de 20 années, d'une chevelure alopecique ou non alopecique suivant les hypothèses envisagées. Ce film est présenté en détail dans la partie IV du présent rapport.

En effet, si l'on regarde les figures de notre premier rapport concernant l'analyse des données, on constate que les niveaux moyens de follicules en phase anagène (A), télogène (T) ou de latence (D) sont caractéristiques d'un individu.

Par exemple, le sujet A, qui est non alopécique, présente une fraction moyenne de follicules en phase anagène (A) de , en phase télogène (T) de et en phase de latence (D) de (voir figure 24, page 41, premier rapport, et figure 3.2 ci-dessous), alors que le sujet F, qui est alopécique, présente une fraction moyenne de follicules en phase A de , en phase T de et en phase D de (voir figure 34, page 51, premier rapport). Ces différences de fractions de follicules dans les différentes phases reflètent les variations des durées de vie moyenne des follicules dans chaque phase. Les durées de vie moyennes des phases A, T et D pour le sujet A sont respectivement de , et mois tandis que ces durées moyennes sont de , et mois respectivement pour le sujet F (voir le tableau de la page 29, premier rapport et figure 3.4 ci-dessous). On constate donc que l'une des caractéristiques des sujets alopéciques, à savoir une durée moyenne de phase anagène significativement plus courte par rapport aux sujets alopéciques, correspond à une fraction de follicules en phase anagène plus faible (voir aussi notre second rapport annuel, paragraphe 1.2.1, p. 6).

Automate folliculaire



Chaque follicule est caractérisé par:

- une position spatiale,
- un état (phase A, T, D, ou M),
- le temps de la prochaine transition,
- le nombre de cycles effectués.

Distribution lognormale des temps de transitions

Automate folliculaire

Etape 1. Condition initiale

Au début de la simulation, il est nécessaire de fixer l'état initial de chaque follicule: A, T ou D, les distributions des durées moyennes de chaque phase, le nombre de cycles folliculaires effectués et la répartition spatiale de ces données.

Automate folliculaire

Etape 2. Evolution temporelle

A chaque pas de temps, le moment de la prochaine transition diminue d'un mois.

On teste les follicules pour déterminer ceux qui effectuent une transition.

On compte le nombre de cycles folliculaires effectués.

Les paramètres du modèle sont actualisés.

Automate folliculaire

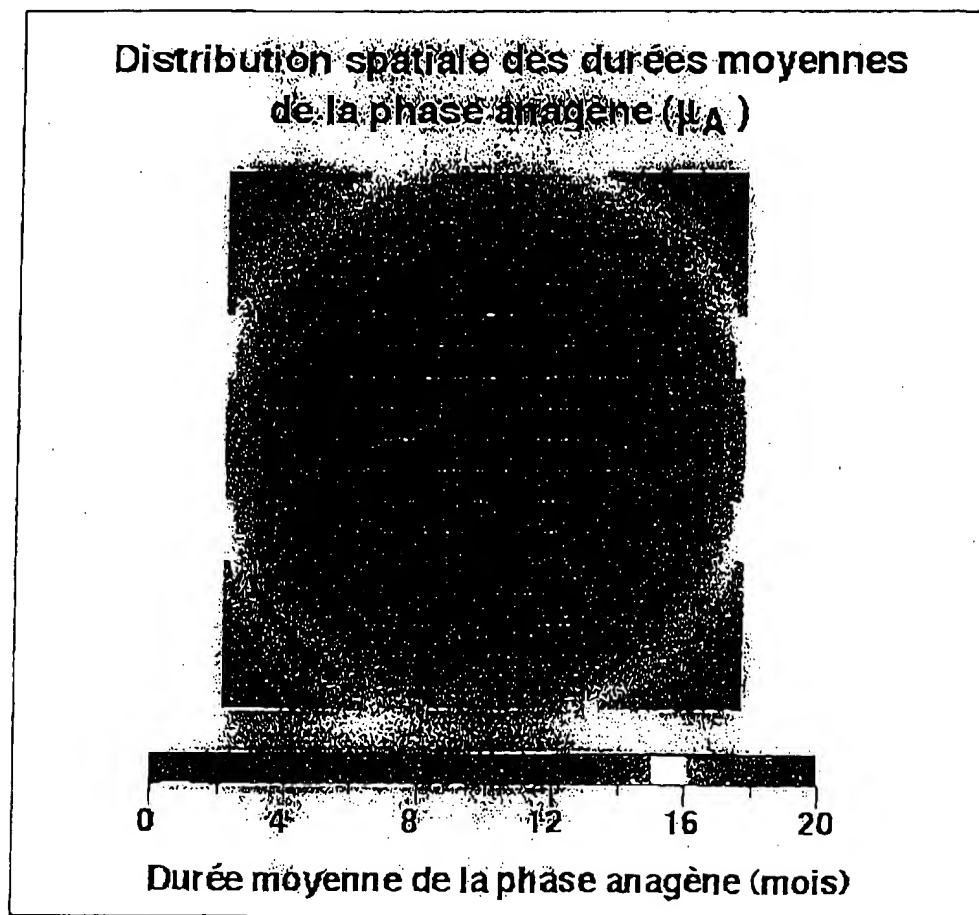
Etape 3. Analyse statistique des données

On calcule les proportions de follicules dans les différents états (A,T,D) et le nombre de cycles effectués par chacun des follicules.

Deuxième séquence**Premier type de simulations**

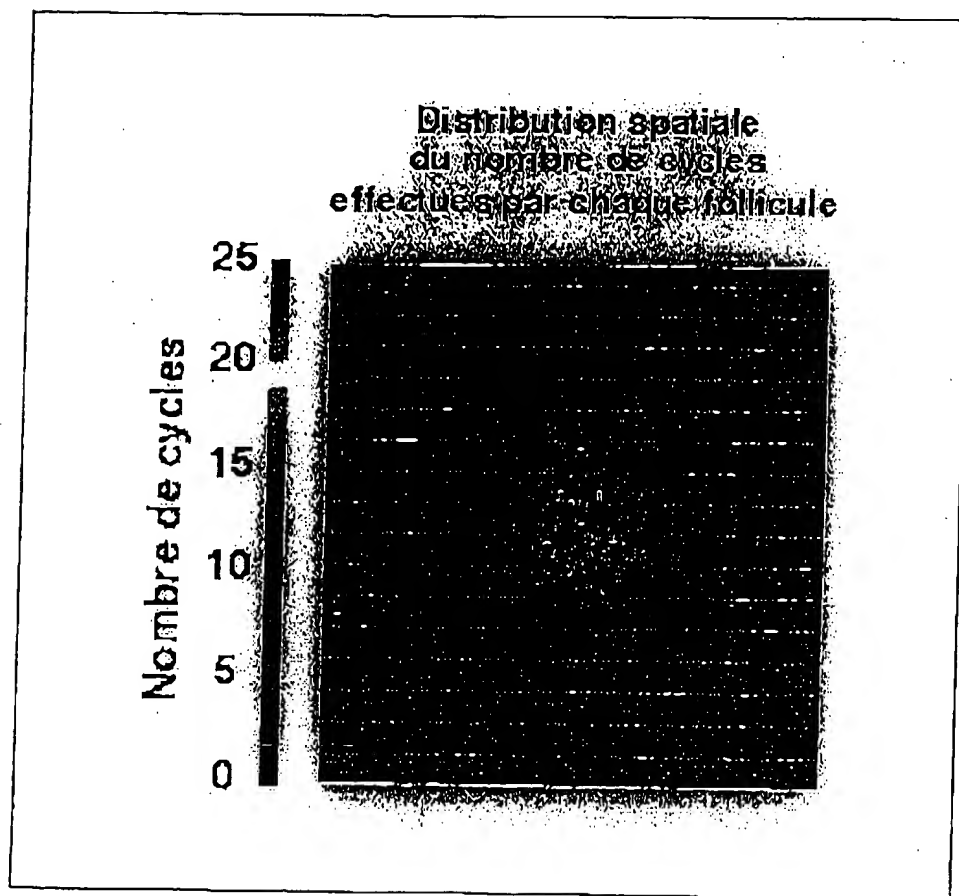
Distribution spatiale de la durée moyenne de la phase anagène.

La durée moyenne de la phase anagène reste constante au cours du temps.



Le graphique de gauche représente la distribution spatiale du nombre de cycles effectués par chaque follicule.

Le graphique de droite montre l'évolution au cours du temps de la fraction de follicules en phase A, T ou D.



Troisième séquence

La durée moyenne de la phase anagène est de 20 mois au bord et de 12 mois au centre du système.

Ce premier prototype de film d'animation démontre les possibilités d'utilisation de l'automate folliculaire pour illustrer l'évolution à long terme d'une chevelure. Cette évolution couvre une période de l'ordre de 25 ans dans les simulations présentées dans le film. L'ensemble des simulations permet en quelques minutes de visualiser l'apparition, ou la régression suite à un traitement, d'une alopecie plus ou moins sévère.

L'automate folliculaire peut donc servir d'outil de démonstration visuelle permettant de prédire, pour des chercheurs, des médecins ou des patients, l'évolution d'une alopecie sur plusieurs années.

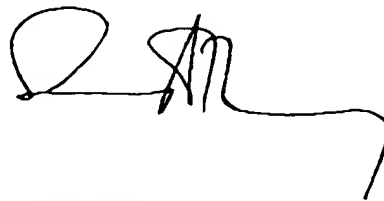
Dans l'état actuel de ce premier prototype de film d'animation de la dynamique folliculaire, les simulations sont encore présentées de manière abstraite. Il est souhaitable d'obtenir une présentation des simulations plus réaliste et facilement compréhensible par des patients.

D'une part, les géométries considérées jusqu'à présent sont trop simples. Il serait plus réaliste, par exemple, d'envisager une géométrie circulaire ou elliptique pour visualiser l'ensemble de la chevelure. D'autre part, le code des couleurs pourrait correspondre aux couleurs naturelles des cheveux. Dans ce premier prototype de film d'animation, l'information sur l'état des follicules considérés est donnée en terme des fractions dans les phases A, T et D, du nombre de cycles effectués, et du temps de croissance écoulé. Il serait utile de compléter cette information en représentant, en parallèle, les cheveux eux-mêmes en train de croître ou de disparaître.

Enfin, il est également possible de simuler de manière dynamique la croissance des cheveux de diamètres différents.

RWS Group Ltd, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England, hereby declares that, to the best of its knowledge and belief, the following document, prepared by one of its translators competent in the art and conversant with the English and French languages, is a true and correct translation of the accompanying document in the French language.

Signed this 10th day of June 2004

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop followed by a series of vertical strokes and a long horizontal line extending to the right.

S. ANTHONY

Director

For and on behalf of RWS Group Ltd

Modelling of follicular dynamics

Third Annual Report for L'Oréal

José Halloy and Albert Goldbeter

Department of Physical Chemistry
Faculty of Science, Université Libre de Bruxelles,
Campus Plaine, C.P. 231, B-1050 Brussels

Study contract: Dynamic behaviour of biological systems:
Application to the hair bulb.

-1-

Plan of the report

Page

I.	<u>Introduction and brief review of previous results</u>	3
I.1	Introduction and summary of the report	3
I.2	Review of the follicular automaton model and of the results previously obtained	7
I.2.1	Follicular automaton	7
I.2.2	Principles of the numerical simulations	9
I.2.3	Review of the principal results presented in our previous reports	10
II.	<u>Evaluation of the average duration of the anagen phase from the number of A→T transitions</u>	12
II.1	Introduction	12
II.2	Measurement of the number of A→T transitions	12
II.3	Influence of the number of follicles observed and of the duration of the measurements	14
II.4	Conclusions	26
III.	<u>Does a single phototrichogram make it possible to determine the average durations of the A, T and L phases?</u>	28
III.1	Introduction	28
III.2	Are the average fractions of the follicles in the A, T and L phases unequivocally determined by the knowledge of the average durations of these phases?	29
III.3	Knowing the average fractions of follicles in the A, T and L phases, can the average durations of these phases be determined unequivocally?	36
III.4	Application of the deterministic method to a typical case	43
III.5	Conclusions	49

- 2 -

IV.	<u>Modelling of the topography and of the evolution of the various types of alopecia: production of a video animated film</u>	52
IV.1	Introduction	52
IV.2	Modelling of the topography and of the evolution of alopecias	53
IV.3	Animated film sequences	56
IV.4	Perspectives	94

- 3 -

I. Introduction and brief review of previous results

I.1 Introduction and summary of the report

In the two previous annual reports, we presented the analysis of the data collected by L'Oréal relating to the evolution over time of the anagen, telogen and latency (A, T, L) phases for about ten subjects (noted A-K) for more than ten years. Our analysis allowed us to characterize each of these individuals by histograms of the durations of the different phases. Each histogram is characterized by a mean (μ) and a standard deviation (σ). Next, we analysed the evolution over time of the fraction of follicles in each phase for each individual.

Finally, as explained in part IV of this report, the study of the topography of the alopecias, started during the second year of our study, was completed during this third year by the production of a video animated film showing the evolution over time of an alopecic or nonalopecic head of hair according to various hypotheses on the spatial distribution of the follicular properties. The film presents 18 sequences of numerical simulations obtained with the aid of the follicular automaton. These simulations show the evolution over time of a group of follicles represented on a square grid corresponding to the entirety of a head of hair. It is assumed that the durations characteristic of the A, T and L phases depend on the time and the spatial position of the follicle considered. This first prototype video film demonstrates the possibilities for using the follicular automaton for dynamically illustrating the long-term evolution of a head of hair. Thus, the follicular automaton could serve as a tool making it possible to predict, for research scientists, doctors or patients, the short- and long-term evolution of an alopecic or normal head of hair.

- 4 -

1.2 Review of the follicular automaton model and of the results previously obtained

1.2.1 Follicular automaton

The model considers a discrete network representing the surface of the scalp studied. The number of points (knots) in this network corresponds to the number of follicles. Typically, in the simulations which we performed, we take into consideration the evolution of about one hundred follicles, which corresponds to the number of follicles experimentally monitored for the ten individuals in the study.

The model, represented in Figure 1, characterizes each follicle by:

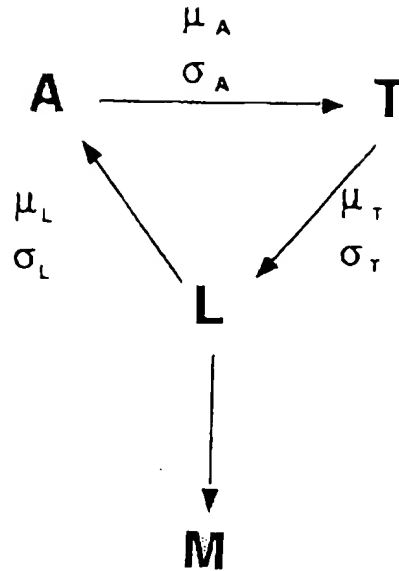
- its **spatial position** within the network;
- its **state**: **A** (anagen phase), **T** (telogen phase), **L** (latency) or **M** (dead);
- the **time** for its next **transition**, that is to say the **duration** of its residence time in the phase considered;
- the **number of cycles** ($A \rightarrow T \rightarrow L \rightarrow A$) performed by this follicle.

In this approach, the follicles evolve independently of their neighbours. This time is a discrete variable which can be counted in months (scale of experimental observations).

The durations of the A, T and L phases are characterized by distributions of which the mean values and the standard deviations noted (μ_A, σ_A) , (μ_T, σ_T) , (μ_L, σ_L) are determined on the basis of the experimental data (see our first report).

The mathematical shape of the distribution for the duration of the various phases which we selected is that of the log-normal distribution (see Figure 1.1).

- 5 -



Each follicle is characterized by:

- a spatial position,
- a state (A, T, L or M phase),
- the time for the next transition,
- the number of cycles performed.
-

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{x \sqrt{2\pi\sigma}} \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}(\log x - \mu)^2\right]$$

Log-normal distribution of the transition times

Figure 1 diagram of the follicular automaton model for the evolution of the anagen (A), telogen (T) and latency (L) phases. The duration of each phase is characterized by a log-normal distribution whose mean and standard deviation correspond to the experimental observations carried out at L'Oréal.

1.2.2 Principles of the numerical simulations

Step 1. Initial conditions

At the beginning of the simulation, it is necessary to fix the initial state of each follicle: starting phase (A, T or L), number of hair follicle cycles already performed by each follicle, mean and standard deviation of each distribution, duration of the first phase corresponding to the chosen distribution.

- 6 -

Step 2. Temporal evolution of the automaton

At each time interval (equal to one month), the moment for the next transition decreases by one month.

The follicles are tested in order to determine those for which the moment has come to carry out the next transition. These follicles pass to the next state in the sequence of the $A \rightarrow T \rightarrow L \rightarrow A$ cycle.

The number of $A \rightarrow T \rightarrow L \rightarrow A$ cycles performed by each follicle is counted. If one follicle has reached the critical number of cycles n_c , it dies and passes into the state M where it remains permanently.

The parameters for the model may possibly vary over time. The duration of the various phases A, T or L can decrease or increase depending on the hypotheses which it is desired to test.

Step 3. Statistical analysis of the data generated by the automaton

For each time interval, the proportions of the follicles in the various states (A, T, L or M) are calculated. The number of hair follicle cycles performed by each of the follicles is calculated.

The automaton returns to the first step until the final simulation time is reached.

The follicular automaton reproduces behaviours which are qualitatively and quantitatively in agreement with the experimental observations made at L'Oréal as regards the dynamics of the hair follicle cycles. This model makes it possible to make a number of predictions on the long-term evolution of the follicular dynamics.

- 1) The automaton reproduces the distribution of the follicles in the A, T and L phases which is experimentally observed. It shows that this distribution results from mean values and standard deviations of the distributions of the durations of each phase. The alopecic individuals are characterized, inter alia, by mean durations of anagen phase which are shorter than for the nonalopecic individuals. In the alopecic individuals, this results in a fraction of hair in the anagen phase which is lower than in the nonalopecic individuals.
- 2) The decrease in the fraction of follicles in the anagen phase which is observed in certain individuals can be explained by the evolution of the parameters

- 7 -

for the model over time. For example, if the hypothesis is made that the average duration of the anagen phase decreases over time, an evolution of the fractions of follicles in each phase similar to that observed in the subjects G and K is obtained.

3) We were able to test the long-term effect of an increase or a decrease of the average duration of the different phases. The model then makes it possible to monitor the appearance of alopecia or its disappearance according to the hypotheses considered.

4) The model also makes it possible to envisage the consequences of the death of the follicles after a critical number n_c of hair follicle cycles for a given individual. If the hypothesis is made that each follicle can only perform a finite number n_c of cycles, then the shorter the durations of the anagen phases, the more marked the tendency to permanently lose the hair.

5) The model also showed the importance, in humans, of the desynchronization of the hair follicle cycles which results in high standard deviations of the distributions of the duration of the different phases. If the synchronization of the hair follicle cycles is increased by reducing the standard deviation of the distributions of the anagen phases, then periodic alopecia occurs which is reminiscent of the phenomenon of moulting in certain mammals.

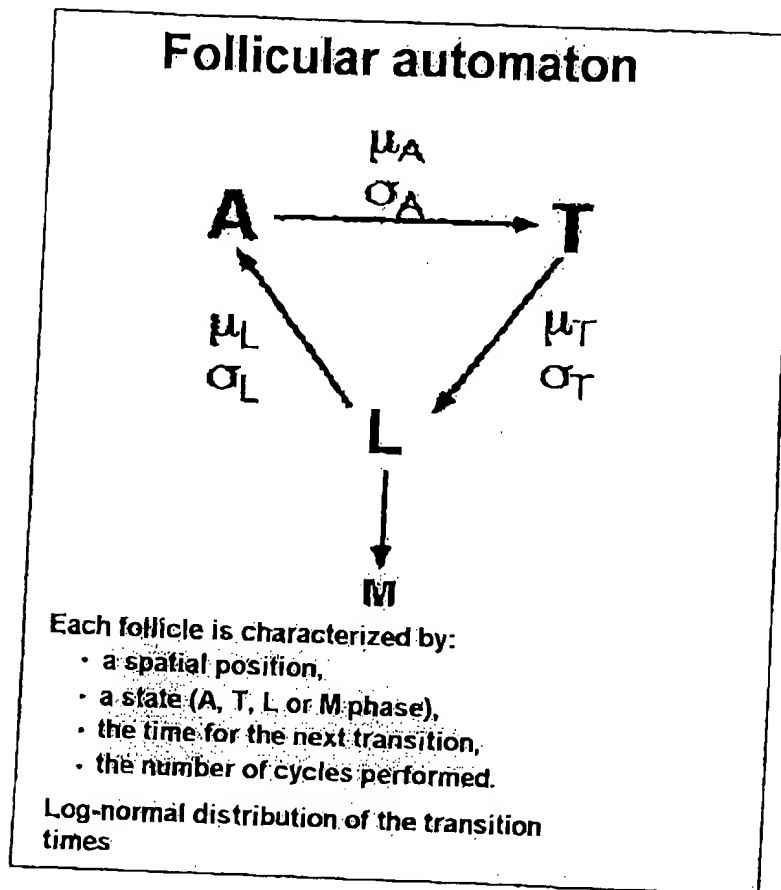
6) The model may be extended to include a spatial variation of the follicular properties. It then makes it possible to model the evolution in time and in space of the androgenetic alopecias. It is assumed that, on the one hand, the follicles die after a critical number of cycles and, on the other hand, that the characteristics of the follicles depend on their spatial position. This variability may be due to the existence of a spatial gradient in the average duration of the anagen phase. These differences could result, for example, from gradients in the spatial distribution of hormone receptors or in the hormonal stimulation itself. This modelling was extended during the third year of our study and was the subject of a video film which shows the evolution, over 20 years, of an alopecic or nonalopecic head of hair according to the hypotheses envisaged. This film is presented in detail in part IV of the present report.

- 8 -

In fact, if the figures of our first report relating to data analysis are examined, it is observed that the average levels of follicles in the anagen (A), telogen (T) or latency (L) phase are characteristic of an individual.

For example, the subject A, who is nonalopecic, has an average fraction of follicles in the anagen (A) phase of , in the telogen (T) phase of and in the latency (L) phase of (see Figure 24, page 41, first report, and Figure 3.2 below), whereas the subject F, who is alopecic, has an average fraction of follicles in the A phase of , in the T phase of and in the L phase of (see Figure 34, page 51, first report). These differences in fractions of follicles in the different phases reflect the variations in the average life spans of the follicles in each phase. The average life spans of the A, T and L phases for the subject A are , and months, respectively, whereas these average life spans are , and months, respectively, for the subject F (see the table on page 29, first report and Figure 3.4 below). It is therefore observed that one of the characteristics of the alopecic subjects, namely a significantly shorter average duration of the anagen phase compared with the alopecic subjects, corresponds to a smaller fraction of follicles in the anagen phase (also see our second annual report, paragraph I.2.1, p. 6).

- 9 -



Follicular automaton

Step 1. Initial condition

At the beginning of the simulation, it is necessary to fix the initial state of each follicle: A, T or L, the distributions of the average durations of each phase, the number of hair follicle cycles performed and the spatial distribution of these data.

- 10 -

Follicular automaton

Step 2. Temporal evolution

At each time interval, the moment for the next transition decreases by one month.

The follicles are tested in order to determine those which perform a transition.

The number of hair follicle cycles performed is counted.

The model parameters are updated.

Follicular automaton

Step 3. Statistical analysis of the data

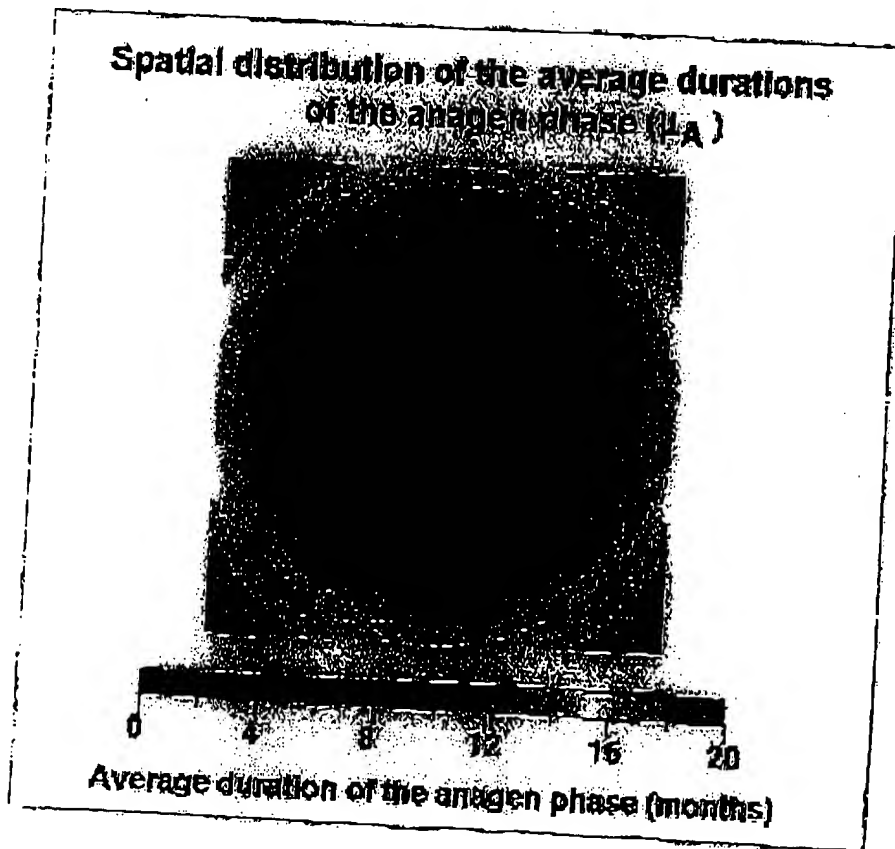
The proportions of follicles in the different states (A, T, L) and the number of cycles performed by each of the follicles are calculated.

- 11 -

Second sequence**First type of simulations**

Spatial distribution of the average duration of the anagen phase.

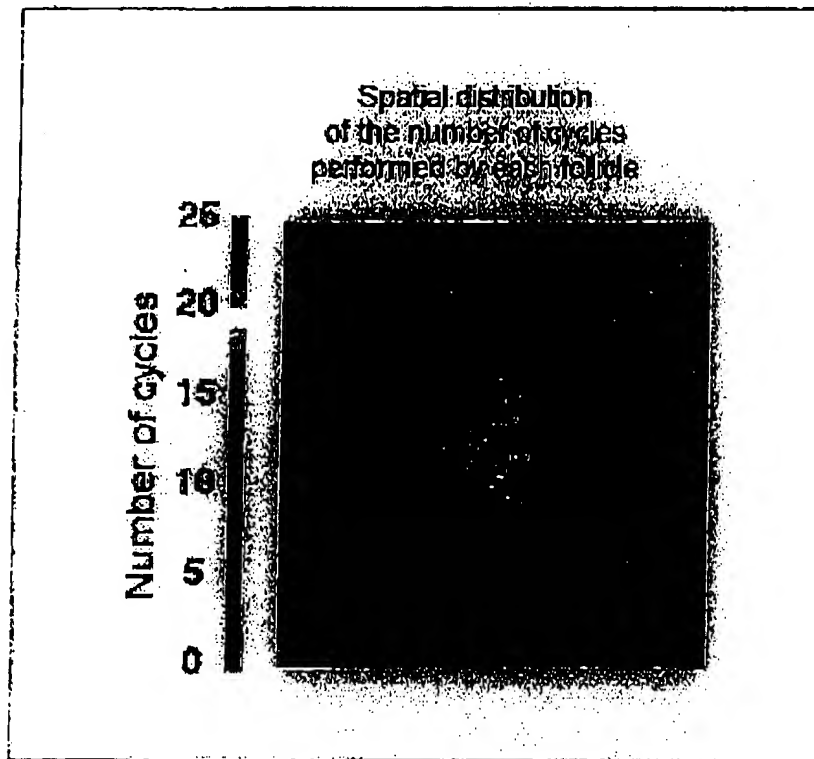
The average duration of the anagen phase remains constant over time.



- 12 -

The graph on the left represents the spatial distribution of the number of cycles performed by each follicle.

The graph on the right shows the evolution over time of the fraction of follicles in the A, T or L phase.



Third sequence

The average duration of the anagen phase is 20 months at the periphery and 12 months at the centre of the system.

- 13 -

This first prototype animated film demonstrates the possibilities for using the follicular automaton to illustrate the long-term evolution of a head of hair. This evolution covers a period of the order of 25 years in the simulations presented in the film. All the simulations make it possible, in a few minutes, to visualise the appearance, or the regression following a treatment, of a more or less severe alopecia.

The follicular automaton can therefore serve as a tool for visual demonstration making it possible to predict, for research scientists, doctors or patients, the evolution of an alopecia over several years.

In the current state of this first prototype animated film of follicular dynamics, the simulations are still presented in an abstract manner. It is desirable to obtain a presentation of the simulations which is more realistic and easily understood by patients.

On the one hand, the geometries considered up until now are too simple. It would be more realistic, for example, to envisage a circular or elliptic geometry in order to visualise the whole head of hair. Moreover, the colour code may correspond to the natural hair colours. In this first prototype animated film, the information on the state of the follicles considered is given in terms of the fractions in the A, T and L phases, of the number of cycles performed, and of the growth time elapsed. It would be useful to supplement this information by representing, in parallel, the hairs themselves in the process of growing or of disappearing.

Finally, it is also possible to dynamically simulate the growth of hairs of different diameters.